Münster.1933.№ 68 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westfalen.

Ueber den Einfluß von Morphin, Codein, Apomorphin auf den Phosphatstoffwechsel im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westfalen

vorgelegt von

Sylva Meinnert

(Zahnärztin)

aus Bremerhaven.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1933

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westfalen.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0158

Nach der heute allgemein vertretenen Anschauung verläuft der Kohlenhydratabbau im Gewebe über Phosphorsäureester. Der aus dem Glykogen durch die Gewebsamylase — auch Glykogenase genannt — entstandene Zucker wird mit Phosphorsäure esterifiziert, bevor das Zuckermolekül zu einfacheren Verbindungen aufgespalten wird. Die Phosphatveresterung (Phosphorylierung) kann durch Abnahme des anorganischen Phosphatgehaltes im Gewebe nachgewiesen werden. Das gelingt nicht durch einfache Phosphatbestimmungen, da der Phosphatveresterung eine Esterspaltung parallel läuft. Für den Nachweis der Phosphorylierung ist es notwendig, daß die Veresterung der Phosphorsäure schneller verläuft als die Spaltung der Hexosephosphorsäureester. Das trifft für die Hefe zu. Embden und seine Mitarbeiter[1]) beobachteten am Muskelpreßsaft eine Esterifizierung, d. h. Abnahme der anorganischen Phosphorsäure, als sie Natriumfluorid und vor allem, als sie Glykogen + Natriumfluorid zusetzten. Das Glykogen oder auch die Stärke lieferte dabei den zur Phosphorylierung notwendigen Zucker. Die Rolle des Natriumfluorids bei der Phosphorylierung ist nach Versuchen von Euler und seinen Mitarbeitern[2]), ferner von Meyerhof[3]) so zu erklären, daß das Fluorid nicht etwa die Phosphorylierung beschleunigt, sondern die Spaltung des gebildeten Phosphorsäureesters hemmt. Die Phosphorylierung wird ferner durch Steigerung der Phosphatkonzentration erhöht, wie Bodnar und Tankó[4]) dartun konnten. Beim Abbau der Glukose entstehen gleichfalls intermediär Hexosephosphorsäureester. Das gilt für alle Organe mit Ausnahme von Hirn, Lunge und Retina. In diesen Geweben ist also der Glukoseabbau nicht mit Phosphorylierung verknüpft.

---

[1]) G. Embden und E. Lehnartz: Z. f. phyiol. Chem. 134, 243, 1924; derselbe, Abraham und Lange, ebenda, 136, 308, 1924; derselbe mit Heymann, ebenda 137, 154, 1924

[2]) Euler, H., K. Myrbäck und S. Carlsson: Z, f. Physiol. Chem. 143, 243, 1925.

[3]) Meyerhof, O.: Biochem. Z. 178, 462, 1926; F. Lipmann: ebenda 196, 3, 1928.

[4]) Bodnár, J. und Béla Tankó: Biochem. Z. 210, 143, 1920.

Gifte können in dem Abbaumechanismus des Glykogens an allen Zwischenreaktionen angreifen, die vom Glykogen bis zu Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen führen — unter anaeroben Bedingungen entsteht vorwiegend Milchsäure als Endprodukt.

Es können einmal die hydrolytischen Spaltungsvorgänge sein, die das Glykogenmolekül in Zucker überführen, ferner die Vorgänge, die den gebildeten Zucker mit Phosphorsäure verestern, die Gewebsphosphatasen also, oder aber die fermentativen Vorgänge, die die gebildeten Phosphorsäureester unter Abspaltung von anorganischem Phosphat und Sprengung des Hexosemoleküls in einfachere Verbindungen umwandeln, bei denen dann die Oxydation bis zu den Endprodukten der Verbrennung einsetzt.

Untersuchungen über den Einfluß von Morphin, Codein und Apomorphin auf den anaeroben Kohlenhydratabbau im Gewebe liegen bereits in einer Arbeit von Baehr[5]) aus dem hiesigen Institut vor. Baehr untersuchte die Milchsäurebildung aus Glukose und Glykogen in verschiedenen Organen, die Glukoseabnahme, ferner das Auftreten der aus dem Glykogen entstandenen reduzierenden Zucker. Es ergab sich dabei, daß die Giftwirkung der Opiumalkaloide bereits bei den anaeroben Spaltungsvorgängen, die den eigentlichen Oxydationsvorgängen vorangehen, nachweisbar ist. Auf die Arbeit kann hier nicht näher eingegangen werden.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, die Einwirkung der drei Opiumalkaloide auf die Phosphatsäureesterbildung und Phosphorsäuresterspaltung im Gewebe zu prüfen.

Läßt man Gewebe lagern, so nimmt der anorganische Phosphatgehalt infolge Aufspaltung der im Gewebe präformierten Phosphorsäureester zu. Die Hauptquelle für das gebildete Phosphat ist die Kreatinsphosphorsäure und die Adenylpyrophosphorsäure. Die im Gewebe enthaltene Hexosemonophosphorsäure (Embden-Ester, von Embden auch als Laktazidogen bezeichnet) spielt infolge ihrer geringen Menge nur eine untergeordnete Rolle.

Will man den Einfluß von Giften auf die Esterspaltung von bestimmten Phosphorsäureestern prüfen, so muß man diese dem Gewebe zusetzen. Da uns der normalerweise im Muskel enthaltene Embdenester nicht zur Verfügung stand, wählten wir die leichter zugängliche Hexosediphosphorsäure (Candiolin-Natrium,

---

[5]) Baehr, E.: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

I. G. Farbenindustrie), die mit der Harden-Young'schen Säure identisch ist, ferner die β-Glyzerinphosphorsäure. Die Säuren kamen in Form ihrer Natriumsalze zur Anwendung.

Die Versuche hatten folgende Zusammensetzung:

1 g Gewebe
4 ccm Wasser (Nullversuch)

dann: 1 g Gewebe
3 ccm Hexosediphosphorsaures Natrium bzw. Glyzerinphosphorsaures Natrium (1%ig)
1 ccm Wasser (Kontrollversuch)

Die Versuche, in denen der Einfluß der Gifte untersucht wurde, enthielten statt des 1 ccm Wassers wechselnde Verdünnungen der Gifte.

Die Konzentration der Gifte in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen angegeben. Geprüft wurden die salzsauren Salze von Morphin, Codein (Methylmorphin) und Apomorphin.

Die Versuchsansätze kamen für die Dauer des Versuches (2 Std.) in den Thermostaten bei einer Wassertemperatur von 38° C. Die Versuche wurden danach mit 15 ccm 4%iger Trichloressigsäure unterbrochen und im Filtrat die Phosphorsäure kolorimetrisch bestimmt. Der Anfangsgehalt der Phosphorsäure im Gewebe wurde durch sofortige Enteiweißung mit Trichloressigsäure ermittelt (direkter Versuch).

Zum Nachweis der Phosphatveresterung diente Natriumfluorid in einer Konzentration von von m/10 NaF. Um die genügende Substratmenge für die Phosphorylierung zu schaffen, wurde gleichzeitig Stärkelösung hinzugegeben.

Die Fluoridversuche waren folgendermaßen zusammengesetzt:

1 g Gewebe
3 ccm 0,70%iges NaF in 0,5%iger Stärkelösung
1 ccm Wasser (Kontrollversuch) bzw.
1 ccm der Alkaloide.

Da die Phosphatveresterung mit steigendem Phosphatgehalt zunimmt, wurde in einigen Versuchen bestimmte Mengen Phosphat in Form von sekundärem Natriumphosphat den Versuchen hinzugegeben.

Die Versuche mit zugesetztem Phosphat enthielten
1 g Gewebe,
1 ccm 2,1%iges NaF in 1,5%iger Stärke
2 ccm Phosphatlösung (5,7371 g $Na_2 HPO_4 \cdot 2$ Aqu. dest. nach Sörrensen auf 1 l Wasser) = 2 mg P

1 ccm Wasser bzw. Zusatzlösung.

Die Fluoridversuche blieben zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurden dann weiter verarbeitet.

Alle Phosphatwerte sind als P angegeben und beziehen sich auf mg in 100 g Gewebe (mg%).

Versuchsserie I.

In folgenden Versuchen wurde der Einfluß der Opiumalkaloide auf die Gewebsphosphatasen des Skelettmuskels von Hund und Kaninchen geprüft.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1. Hexosediphosphat Muskel (Hund).

Versuchsanordnung	mg % P		mg % P-Abspaltung		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch	98	108	—	—	—	—	—
Nullversuch	106	140	—	—	—	—	—
Kontrollversuch	172	220	66	80	100	100	100
Morphin 1. 10^{-9}	172	220	66	80	100	100	100
1. 10^{-8}	172	220	66	80	100	100	100
1. 10^{-7}	172	220	66	80	100	100	100
1. 10^{-6}	172	220	66	80	100	100	100
1. 10^{-5}	172	220	66	80	100	100	100
1. 10^{-4}	172	244	66	104	100	130	115
1. 10^{-3}	202	252	96	112	145	140	143
Codein 1. 10^{-9}	163	220	57	80	87	100	94
1 10^{-8}	154	244	48	104	73	130	101
1. 10^{-7}	178	252	72	112	109	140	125
1. 10^{-6}	187	252	81	112	123	140	132
1. 10^{-5}	202	260	96	120	145	150	148
1. 10^{-4}	226	276	120	136	182	170	176
1. 10^{-3}	316	340	210	200	318	250	284
Apomorphin 1. 10^{-9}	178	260	72	120	109	150	130
1. 10^{-8}	193	268	87	128	132	160	146
1. 10^{-7}	226	308	120	168	182	210	196
1. 10^{-6}	211	292	115	152	174	190	182
1. 10^{-5}	211	292	115	152	174	190	182
1. 10^{-4}	211	276	115	136	174	170	172
1. 10^{-3}	187	260	81	120	123	150	138

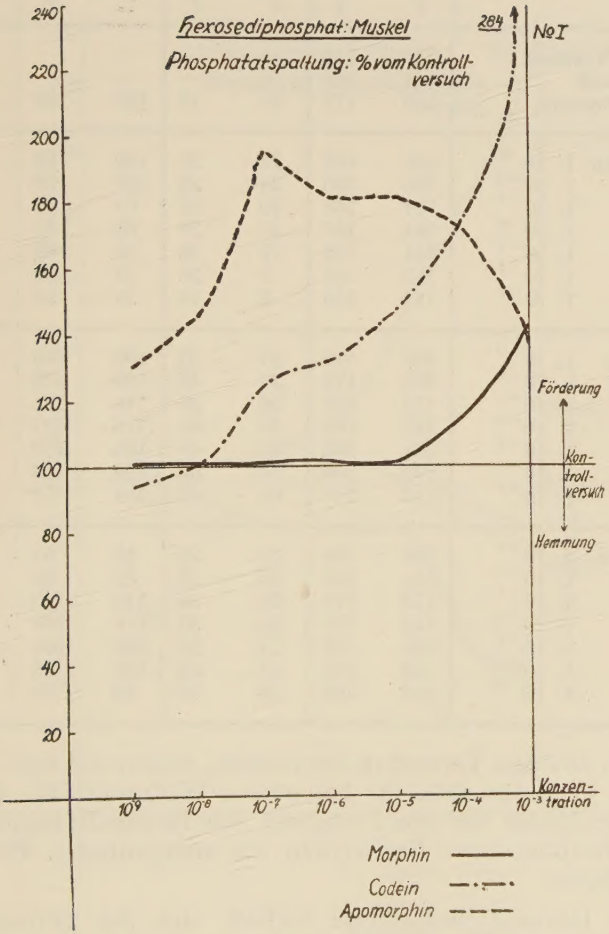
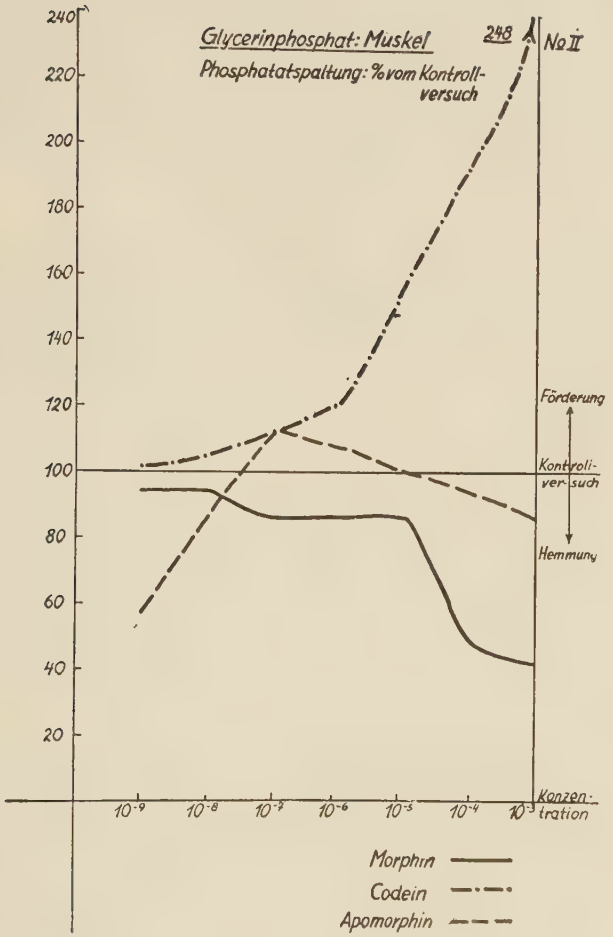

Hexosediphosphat: Muskel
Phosphatatspaltung: % vom Kontrollversuch
284
No I
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
Förderung
Kontrollversuch
Hemmung
10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}
Konzentration
Morphin
Codein
Apomorphin

Tabelle 2. Glyzerinphosphat.
Muskel (Hund).

Versuchsanordnung	mg % P		mg % P-Abspaltung		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	1	2	Mittel
direkter Versuch	120	116	—	—	—	—	—
Nullversuch	144	140	—	—	—	—	—
Kontrollversuch	168	172	24	32	100	100	100
Morphin 1. 10^{-9}	168	168	24	28	100	88	94
1. 10^{-8}	168	168	24	28	100	88	94
1. 10^{-7}	164	168	20	28	83	88	86
1. 10^{-6}	164	168	20	28	83	88	86
1, 10^{-5}	164	168	20	28	83	88	86
1. 10^{-4}	152	160	8	20	33	63	48
1. 10^{-3}	152	156	8	16	33	50	42
Codein 1. 10^{-9}	168	172	24	32	100	100	100
1. 10^{-8}	168	176	24	36	100	108	104
1. 10^{-7}	172	176	28	36	116	108	112
1 10^{-6}	172	180	28	40	116	125	121
1. 10^{-5}	184	188	40	48	166	150	158
1. 10^{-4}	192	200	48	60	200	188	194
1. 10^{-3}	212	218	68	68	284	218	248
Apomorphin 1. 10^{-9}	156	160	12	20	50	63	57
1. 10^{-8}	164	168	20	28	83	88	86
1. 10^{-7}	172	176	28	36	116	108	112
1. 10^{-6}	172	172	28	32	116	100	108
1. 10^{-5}	168	172	24	32	100	100	100
1. 10^{-4}	168	168	24	28	100	88	94
1. 10^{-3}	164	168	20	28	83	88	86

Wie aus den Versuchen hervorgeht, zeigen die drei Opiumalkaloide, jedes für sich, ihr besonderes Wirkungsbild. Das gilt in gleicher Weise für die Fermente, die Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat unter Freiwerden von anorganischer Phosphorsäure zerlegen.

Die Hexosediphosphatase verhält sich den Giften gegenüber anders wie die Glyzerophosphatase. Besonders deutlich zeigt sich die verschiedene Giftempfindlichkeit unter der Morphinwirkung in höheren Konzentrationen. Bei einer Dosierung von 1.10^{-3} Morphin wird die Abspaltung von Phosphorsäure


Glycerinphosphat: Muskel
248
No II
Phosphatatspaltung: % vom Kontroll-versuch
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
Förderung
Kontroli-ver-such
Hemmung
10⁻⁹ 10⁻⁸ 10⁻⁷ 10⁻⁶ 10⁻⁵ 10⁻⁴ 10⁻³
Konzen-tration
Morphin
Codein
Apomorphin

aus Hexosediphosphat um durchschnittlich 43 % gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert, aus Glyzerinphosphat dagegen um 58 % gehemmt.

In ihrer Reaktion auf Morphin verhalten sich die beiden Gewebsphosphatasen genau antagonistisch. In stärkeren Verdünnungen sind beide Phosphatasen dem Morphin gegenüber unempfindlich.

Auf das methylierte Morphin, Codein, reagieren die Gewebsphosphatasen in prinzipiell anderer Weise wie das Morphin. Mit ansteigender Codeinkonzentration wird die Tätigkeit der Phosphatasen aktiviert. Das gilt in gleicher Weise für die Hexosediphosphatase und Glyzerinphosphatase. Die Codeinwirkung ist bereits in einer Verdünnung von 1.10^{-7} deutlich nachweisbar und nimmt mit der Konzentration ständig zu. Bei 1.10^{-3} Codein ist die Phosphatabspaltung um über 150 % gegenüber dem Kontrolversuch gesteigert. Aus den Versuchen ergibt sich in besonders eindrucksvoller Weise, daß die Stoffwechselwirkung des Morphins durch Einfügung einer Methylgruppe in das Morphinmolekül am Phosphatstoffwechsel von Grund auf abgeändert ist.

Die Apobase des Morphins, das Apomorphin, weicht in ihrem Verhalten von ihrer Muttersubstanz, dem Morphin, stark ab. In dem von uns angewandten Konzentrationsbereich von 1.10^{-9} bis 1.10^{-3} steigert sie die hydrolitische Spaltung der Hexosediphosphorsäure. Das Maximum der Wirkung liegt bei der Verdünnung von 1.10^{-7}, bei der die Menge der abgespaltenen Phosphorsäure ungefähr das Doppelte des Kontrollversuches beträgt.

Die stärkste (1.10^{-3}) und die schwächste (1.10^{-9}) Apomorphinkonzentration entsprechen sich hinsichtlich ihres Einflusses auf die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat. Die Glyzerophosphatase verhält sich dem Gift gegenüber anders. Besonders auffällig ist die starke Hemmung der Phosphatabspaltung bei den stärksten Verdünnungen von Apomorphin. In mittleren Konzentrationen wird die Zerlegung der Glyzerinphosphorsäure leicht beschleunigt. Das Optimum liegt auch hier bei 1.10^{-7} Apomorphin. Im allgemeinen ist der Einfluß des Apomorphins auf die Entesterung des Glyzerinphosphats nur gering im Gegensatz zum Morphin und Codein.

Die Versuche liefern uns einen interessanten Beitrag zu der Frage der Spezifität der Gewebsphosphatasen. Wäre die Spaltung der Phosphorsäureester im Gewebe das Werk nur einer Phosphatase, dann müßte verlangt werden, daß eine bestimmte Giftmenge die Fermenttätigkeit, d. h. die Abspaltung von Phosphorsäure aus allen Phosphorsäureestern in derselben Richtung, in förderndem oder hemmendem Sinne, beeinflußt.

Wie aus den oben beschriebenen Versuchen hervorgeht, ist das aber durchaus nicht der Fall. Die Wirkungsrichtung kann sogar genau umgekehrt sein. Es müssen also im Gewebe spezifisch eingestellte Phosphatasen zugegen sein.

Versuchsserie II.

Bekanntlich sind die einzelnen Organe des Körpers durch einen wechselnden Gehalt an wirksamen Phosphatasen ausgezeichnet, was durch die Verschiedenheit der Stoffwechselvorgänge der Organe begründet ist.

Eine Klassifizierung der Organe nach ihrem Vermögen aus den zugesetzten Kohlenhydraten Glukose, Glykogen, Fruktose, Hexosediphosphat Milchsäure zu bilden, hat Haarmann[6]) vorgenommen. Uns interessiert besonders die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphorsäure. Nach Haarmann bildet nur der quergestreifte Skelettmuskel aus Hexosediphosphorsäure in großem Umfange Milchsäure, nicht aber die übrigen Organe. Da bei der Spaltung des Hexosediphosphatmoleküls zu Milchsäure anorganisches Phosphat frei wird, könnte erwartet werden, daß das Milchsäurebildungsvermögen dem Esterspaltungsvermögen der Organe entspricht. Diese Annahme besteht jedoch nicht zu Recht, indem die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphorsäure auch vonstatten gehen kann, selbst in gleichem Umfange wie beim Skelettmuskel, ohne daß die entsprechenden Mengen Milchsäure gebildet werden. Hieraus ergibt sich, daß der Mechanismus des Abbaus von Hexosediphosphat in den Organen verschiedene Wege einschlägt. Sind die Abbauwege eines Stoffes in den Einzelorganen voneinander abweichend, so kann man erwarten, daß auch die Giftempfindlichkeit abgeändert sein kann. Es wurden deshalb in den nächsten Versuchsserien 2—4 eine Reihe von

[6]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932

Geweben zur Untersuchung herangezogen und zwar Niere, Leber und Herzmuskel. Von diesen Organen besitzt besonders die Niere einen hohen Phosphatasegehalt. Im Gegensatz zum Skelettmuskel spaltet sie Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure annähernd mit der gleichen Geschwindigkeit. Die Hexosediphosphatase des Skelettmuskels und der Niere besitzen die gleiche Wirksamkeit, die Glyzerinphosphatase der Niere dagegen ist ungefähr 5mal wirksamer als die des Skelettmuskels.

Die Versuche mit Nierengewebe sind in den Tabellen 3a, 3b und 4a, 4b zusammengefaßt.

Tabelle 3a. Hexosediphosphat.

Niere (Hund).

Versuchsanordnung	mg % P			mg % P-Abspaltung		
	1	2	3	1	2	3
direkter Versuch	60	96	92	—	—	—
Nullversuch	84	100	108	—	—	—
Kontrollversuch	248	236	222	164	136	114
Morphin $1. 10^{-9}$	284	300	228	200	200	120
$1. 10^{-8}$	264	288	232	180	188	124
$1 10^{-7}$	260	284	248	176	184	140
$1. 10^{-6}$	252	296	236	168	196	128
$1. 10^{-5}$	244	296	232	160	196	124
$1. 10^{-4}$	264	308	228	180	208	120
$1. 10^{-3}$	264	312	252	180	212	144
Codein $1. 10^{-9}$	246	260	260	162	160	152
$1. 10^{-8}$	268	264	252	184	164	144
$1 10^{-7}$	224	312	248	140	212	140
$1 10^{-6}$	216	272	244	132	172	136
$1. 10^{-5}$	228	256	240	144	156	132
$1. 10^{-4}$	240	256	252	156	156	144
$1. 10^{-3}$	264	240	284	180	140	176
Apomorphin $1. 10^{-9}$	238	236	220	144	136	112
$1. 10^{-8}$	228	240	222	144	140	114
$1. 10^{-7}$	224	220	208	144	120	100
$1. 10^{-6}$	216	220	212	132	120	104
$1 10^{-5}$	212	—	210	128	—	112
$1. 10^{-4}$	236	232	236	152	132	124
$1. 10^{-3}$	208	216	216	124	116	108

Tabelle 3b. Hexosediphosphat.

Niere (Hund).

Versuchsanordnung		P-Abspaltung : % vom Kontrollversuch			
		1	2	3	Mittel
Morphin	1.10^{-9}	122	147	105	125
	1.10^{-8}	110	138	109	119
	$1\ 10^{-7}$	107	135	123	122
	$1\ 10^{-6}$	102	144	112	119
	1.10^{-5}	98	144	109	117
	1.10^{-4}	110	153	105	123
	1.10^{-3}	110	156	126	131
Codein	1.10^{-9}	99	117	133	116
	1.10^{-8}	112	120	126	119
	1.10^{-7}	86	156	123	122
	1.10^{-6}	81	126	119	109
	1.10^{-5}	88	114	116	106
	1.10^{-4}	95	114	126	112
	1.10^{-3}	110	103	154	122
Apomorphin	1.10^{-9}	88	100	98	95
	$1\ 10^{-8}$	88	103	100	97
	$1\ 10^{-7}$	88	88	88	88
	1.10^{-6}	81	88	91	87
	1.10^{-5}	78	—	98	88
	1.10^{-4}	93	98	109	100
	$1\ 10^{-3}$	76	85	95	85

Wie aus den Tabellen hervorgeht, wirken die drei Alkaloide auf die Spaltung der Phosphorsäureester in ganz verschiedener Weise ein. Die Wirkungsstärke, und für das Hexosediphosphat auch die Wirkungsrichtung, zeigt bei Verwendung von Nierengewebe selbst der gleichen Tierart erhebliche Unterschiede. Das Morphin beschleunigt die Spaltung von Hexosediphosphat. Die optimale Konzentration liegt in den einzelnen Versuchen nicht bei der gleichen Giftkonzentration. Bemerkenswert ist, daß die starken Konzentrationen und die hohen Verdünnungen annähernd gleich wirksam sind, während beim Skelettmuskel lediglich die höchsten Giftmengen die Phosphatabspaltung anregen.

Ueber die Codeinwirkung lassen sich keine Regelmäßigkeiten feststellen. In Versuch 2 und 3 bewirkt das Codein eine Vermehrung des anorganischen Phosphats gegenüber dem Kon-

Tabelle 4a. Glyzerinphosphat.
Niere. Vers. 1 und 2: Hund, Vers. 3: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P-Abspaltung		
		1	2	3	1	2	3
direkter Versuch		72	52	68	—	—	—
Nullversuch		96	72	92	—	—	—
Kontrollversuch		208	220	172	112	148	80
Morphin	1.10^{-9}	172	164	148	76	92	56
	1.10^{-8}	196	200	156	100	128	64
	1.10^{-7}	200	200	160	104	128	68
	1.10^{-6}	212	204	176	116	132	84
	1.10^{-5}	216	232	184	120	160	92
	1.10^{-4}	196	220	164	100	148	72
	1.10^{-3}	192	196	152	96	124	60
Codein	1.10^{-9}	196	204	164	100	132	72
	1.10^{-8}	200	216	168	104	144	76
	1.10^{-7}	212	216	176	116	144	84
	1.10^{-6}	216	212	180	120	140	88
	1.10^{-5}	228	248	188	132	176	96
	1.10^{-4}	200	224	160	104	152	68
	1.10^{-3}	192	220	160	96	148	68
Apomorphin	1.10^{-9}	232	240	176	136	168	84
	1.10^{-8}	222	232	180	126	160	88
	1.10^{-7}	212	204	176	116	132	84
	1.10^{-6}	212	204	172	116	132	80
	1.10^{-5}	200	200	168	104	129	76
	1.10^{-4}	184	180	160	88	108	68
	1.10^{-3}	172	176	132	76	104	40

trollversuch, im Versuch 1 dagegen eine Hemmung. Beim Skelettmuskel steigt die Phosphatausbeute mit der Codeinkonzentration an, beim Nierengewebe dagegen findet sich dieser gleichmäßige Kurvenverlauf nicht. Im Versuch 2 z. B. fällt die Phosphatabspaltung mit ansteigender Codeinkonzentration stark ab.

Im Gegensatz zum Morphin und Codein ist die Apomorphinwirkung in allen Versuchen einheitlich, und zwar bewirkt das Apomorphin eine Verzögerung der Hydrolyse der Hexosediphosphorsäure. Auffällig ist, daß eine Konzentration von 1.10^{-4} nahezu wirkungslos ist, während stärkere und schwächere Verdünnungsgrade hemmen.

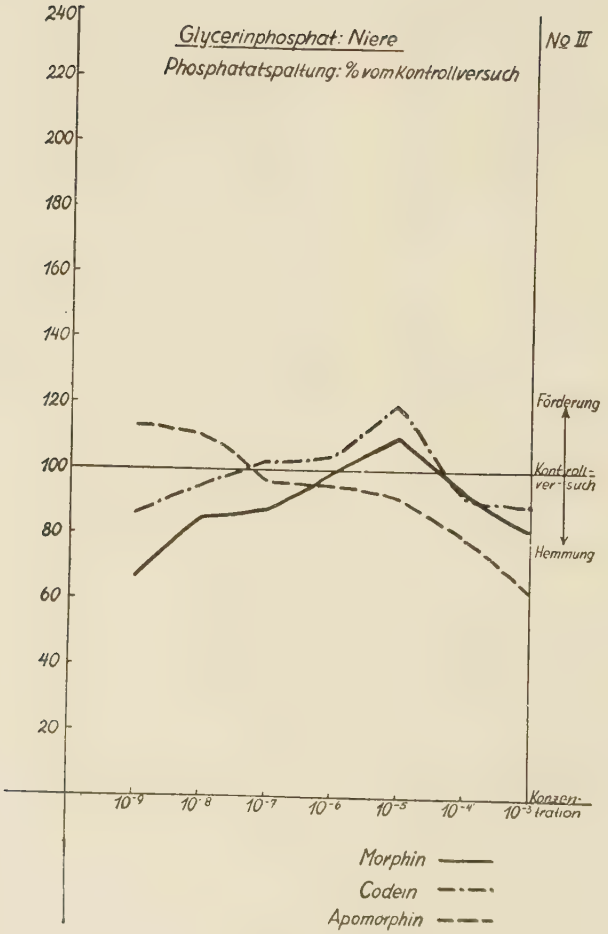
Tabelle 4b. Glyzerinphosphat.
Niere.

Versuchsanordnung		P Abspaltung : % vom Kontrollversuch			
		1	2	3	Mittel
Morphin	1.10^{-9}	68	62	70	67
	1.10^{-8}	90	86	80	85
	1.10^{-7}	93	86	85	88
	1.10^{-6}	104	89	105	99
	1.10^{-5}	107	108	115	110
	1.10^{-4}	90	100	90	93
	1.10^{-3}	86	84	75	82
Codein	1.10^{-9}	90	79	90	86
	1.10^{-8}	93	97	95	95
	1.10^{-7}	104	97	105	102
	1.10^{-6}	107	95	110	104
	1.10^{-5}	118	119	120	119
	1.10^{-4}	93	103	85	92
	1.10^{-3}	86	100	85	90
Apomorphin	1.10^{-9}	122	113	105	113
	1.10^{-8}	113	108	110	110
	1.10^{-7}	104	79	105	96
	1.10^{-6}	104	79	100	95
	1.10^{-5}	93	86	95	91
	1.10^{-4}	79	73	85	79
	1.10^{-3}	68	70	50	63

Vergleicht man die Apomorphinwirkung an der Niere und am Skelettmuskel miteinander, so ergibt sich eine genau antagonistische Wirkungsweise. Die Hexosediphosphatase des Skelettmuskels wird durch das Apomorphin in ihrer Wirksamkeit sehr stark angeregt, die der Niere dagegen vermindert.

Man darf daraus folgern, daß der Mechanismus der Spaltung in diesen beiden Organen voneinander abweicht. In welcher Weise die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure vor sich geht, wissen wir nicht. Es würde zu weit führen, hier die einzelnen Möglichkeiten zu erörtern.

Wie im Vorstehenden beschrieben, entsprechen sich das Morphin und Methylmorphin bei der Spaltung von Hexosediphosphat durch Nierengewebe annähernd; das gleiche gilt für Glyzerinphosphat. Der Reaktionsablauf ist in allen Versuchen selbst bei Verwendung von Nieren artverschiedener Tiere in allen Fällen der gleiche. In mittleren Konzentrationen beschleunigen


Glycerinphosphat: Niere
Phosphatatspaltung: % vom Kontrollversuch
No III
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
Förderung
Kontrollversuch
Hemmung
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
10^{-4}
10^{-3}
Konzentration
Morphin
Codein
Apomorphin

beide Alkaloide die Esterspaltung. Die optimale Konzentration liegt einheitlich bei einer Verdünnung von 1.10^{-5}. In stärkeren Verdünnungen und auch bei höheren Konzentrationen dagegen verzögern sie die Phosphatbildung. Der Kurvenverlauf der Morphin- und Codeinwirkung bei der Niere deckt sich annähernd, während er bei dem Skelettmuskel genau entgegengesetzt verläuft, indem mit ansteigender Giftmenge das Morphin die Bildung von anorganischem Phosphat aus Glyzerinphosphat zunehmend herabsetzt, das Codein dagegen steigert.

Der Einfluß des Apomorphins besteht in einer mit der Konzentration ansteigenden Hemmung bei der Phosphatausbeute. In sehr starken Verdünnungen geht die Hemmungswirkung verloren und macht darüber hinaus sogar einer Förderung Platz. Der Kurvenverlauf entspricht der Morphinwirkung beim Skelettmuskel, während die Apomorphinwirkung beim Skelettmuskel mit der Wirkung des Morphins und Codeins bei der Niere übereinstimmt.

Versuchsserie III.

Die Versuche mit Lebergewebe sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengestellt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die drei untersuchten Alkaloide an dem von uns angewendeten Konzentrationsbereich von 1.10^{-9} bis 1.10^{-3} die Abspaltung von anorganischem Phosphat aus Hexosediphosphat anregen, die Wirkungskurve der drei Gifte dagegen zeigt erhebliche Unterschiede.

Der Einfluß des Codeins und des Apomorphins ist bereits in stärksten Verdünnungen ganz ausgesprochen, während er beim Morphin nur soeben angedeutet ist, dann aber mit der Konzentration stark ansteigt, beim Codein aber nur noch wenig zunimmt. Dieses Verhalten findet sich nur bei der Leber vom Hund, nicht aber beim Kaninchen. Hier entspricht der Reaktionsablauf der Apomorphinwirkung beim Hund und Kaninchen. Bei der Konzentration von 1.10^{-5} ist nur ein geringer Einfluß der beiden Gifte nachweisbar. Die Wirkung steigt von diesem Minimum nach beiden Seiten hin an, d. h. mit zunehmender Konzentration und zunehmender Verdünnung.

Die Größenordnung der Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat ist im Kaninchenversuch ungefähr dreimal so groß wie im Hundeversuch, die Einwirkung der Gifte dagegen ist bei der Hundeleber wesentlich stärker als bei der Kaninchenleber.

Tabelle 5. Hexosediphosphat.
Leber. Vers. 1: Hund, Vers. 2: Kaninchen.

Versuchsanordnung	mg % P		mg % P-Abspaltung		% vom Kontrollversuch	
	1	2	1	2	1	2
direkter Versuch	52	37	—	—	—	—
Nullversuch	56	61	—	—	—	—
Kontrollversuch	148	348	92	200	100	100
Morphin $1.\ 10^{-9}$	156	352	100	291	109	101
$1.\ 10^{-8}$	164	356	108	295	117	103
$1.\ 10^{-7}$	180	376	124	315	135	110
$1.\ 10^{-6}$	196	376	140	315	152	110
$1.\ 10^{-5}$	200	384	144	323	157	113
$1.\ 10^{-4}$	208	392	152	331	165	116
$1.\ 10^{-3}$	216	400	160	339	174	118
Codein $1.\ 10^{-9}$	212	424	156	363	169	126
$1.\ 10^{-8}$	216	376	160	315	174	110
$1.\ 10^{-7}$	220	360	164	299	178	104
$1.\ 10^{-6}$	220	352	164	291	178	101
$1.\ 10^{-5}$	220	344	164	283	178	99
$1.\ 10^{-4}$	228	392	173	331	187	116
$1.\ 10^{-3}$	240	488	184	427	200	149
Apomorphin $1.\ 10^{-9}$	216	432	160	371	174	129
$1.\ 10^{-8}$	216	432	160	371	174	129
$1.\ 10^{-7}$	192	400	136	339	148	118
$1.\ 10^{-6}$	184	376	128	315	139	110
$1.\ 10^{-5}$	164	368	108	307	117	107
$1.\ 10^{-4}$	188	432	132	371	143	129
$1.\ 10^{-3}$	224	432	168	371	182	129

Das Hydrolysevermögen der Leber auf die Glyzerinphosphorsäure ist annähernd von der gleichen Größenordnung wie das des Skelettmuskels. Die Glyzerinphosphatase der Leber spricht, wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, auf die Alkaloide bei Verwendung von Lebern verschiedener Tiere nicht in der gleichen Stärke an. Im Versuch 3 ist nur eine geringe Einwirkung feststellbar, besonders stark ist sie dagegen in Versuch 1. Alle drei untersuchten Alkaloide regen die Glyzerinphosphatase an, am stärksten das Codein. Es folgt das Apomorphin, während das Morphin nur in den höheren Konzentrationen wirksam ist.

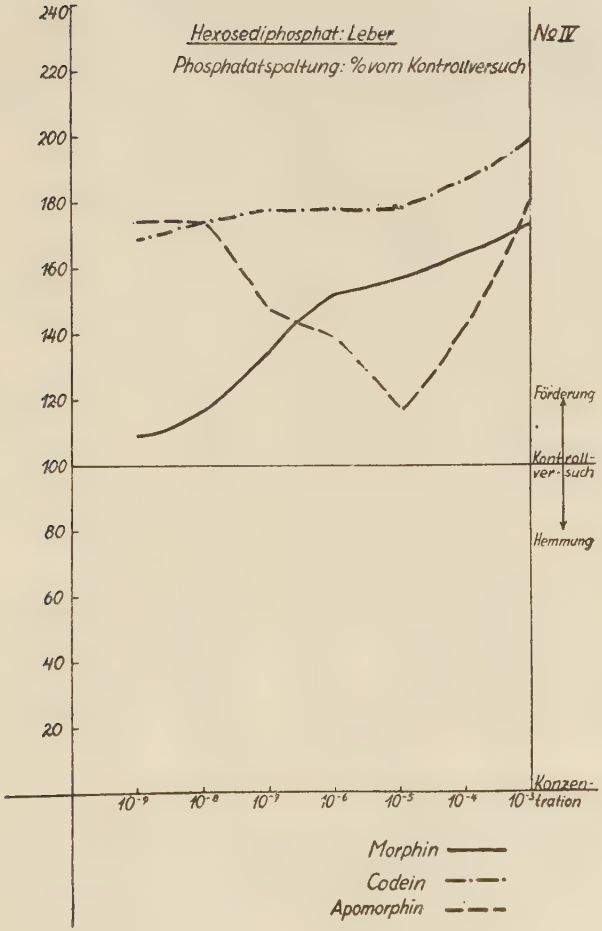

Hexosediphosphat: Leber
Phosphatatspaltung: % vom Kontrollversuch
No IV
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
Förderung
Kontroll-ver-such
Hemmung
Konzen-tration
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
10^{-4}
10^{-3}
Morphin
Codein
Apomorphin

Tabelle 6. Glyzerinphosphat.
Leber. Vers. 1 und 2: Hund, Vers. 3: Kaninchen.

Versuchsanordnung	mg % P			mg % P-Abspaltung		
	1	2	3	1	2	3
direkter Versuch	40	64	22	—	—	—
Nullversuch	79	88	105	—	—	—
Kontrollversuch	112	132	121	33	44	16
Morphin 1. 10^{-9}	114	132	122	35	44	17
1. 10^{-8}	114	132	123	35	44	18
1 10^{-7}	114	132	124	35	44	19
1, 10^{-6}	117	132	129	38	44	24
1. 10^{-5}	154	136	128	75	48	23
1. 10^{-4}	160	136	131	81	48	26
1. 10^{-3}	157	130	124	78	42	19
Codein 1. 10^{-9}	144	136	121	65	48	16
1. 10^{-8}	154	136	121	75	48	16
1 10^{-7}	152	136	125	73	48	20
1 10^{-6}	149	136	125	70	48	20
1. 10^{-5}	146	136	128	67	48	23
1. 10^{-4}	157	136	128	78	48	23
1 10^{-3}	199	196	131	120	108	26
Apomorphin 1. 10^{-9}	160	136	121	81	48	16
1 10^{-8}	157	136	121	78	48	16
1. 10^{-7}	153	140	119	73	52	14
1. 10^{-6}	146	144	119	67	56	14
1, 10^{-5}	141	148	120	62	60	15
1, 10^{-4}	143	140	119	64	52	14
1. 10^{-3}	146	136	122	67	48	17

Versuchsserie IV.

Das Esterspaltungsvermögen des Herzmuskels ist im Gegensatz zum Skelettmuskel nur sehr niedrig. Nach Haarmann[7]) bauen die einzelnen Muskeltypen des Organismus zugesetzte Kohlenhydrate in ganz verschiedener Geschwindigkeit ab. Der Skelettmuskel verwertet in erster Linie Hexosediphosphorsäure und Glykogen, nicht aber Glukose, während die

[7]) Haarmann, W.: l. c.

Herzmuskulatur sich genau umgekehrt verhält. Diesem Unvermögen der Herzmuskulatur, aus Hexosediphosphat Milchsäure in nennenswertem Umfange entstehen zu lassen, geht ein minimales Spaltungsvermögen für Hexosediphosphat parallel, das auch durch Gifte nicht wesentlich verstärkt wird. So ist denn auch der Einfluß der Alkaloide nur angedeutet. Das gleiche gilt für die Glyzerinphosphorsäure. Falls überhaupt eine Einwirkung feststellbar ist, so findet sie ihren Ausdruck in mäßigen Steigerungen der Phosphatbildung. Für Untersuchungen des Phosphatstoffwechsels ist also Herzmuskel nur sehr wenig geeignet.

Tabelle 7. Hexosediphosphat.
Herz. Vers. 1: Hund, Vers. 2: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung	
		1	2	1	2
direkter Versuch		35	58	—	—
Nullversuch		43	78	—	—
Kontrollversuch		84	110	41	32
Morphin	1.10^{-9}	86	110	43	32
	1.10^{-8}	90	116	47	38
	1.10^{-7}	89	114	46	36
	1.10^{-6}	86	112	43	34
	1.10^{-5}	85	108	42	30
	1.10^{-4}	84	106	41	28
	1.10^{-3}	86	117	43	34
Codein	1.10^{-9}	88	108	45	30
	1.10^{-8}	88	110	45	32
	1.10^{-7}	89	110	46	32
	1.10^{-6}	90	112	47	34
	1.10^{-5}	92	112	49	34
	1.10^{-4}	93	116	50	38
	1.10^{-3}	98	130	55	52
Apomorphin	1.10^{-9}	84	108	41	30
	1.10^{-8}	86	108	43	30
	1.10^{-7}	86	116	43	38
	1.10^{-6}	86	116	43	38
	1.10^{-5}	88	116	45	38
	1.10^{-3}	89	118	46	40
	1.10^{-3}	90	118	47	40

Tabelle 8. Glyzerinphosphat.
Herz. Vers. 1: Hund, Vers. 2: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung	
		1	2	1	2
direkter Versuch		35	52	—	—
Nullversuch		43	76	—	—
Kontrollversuch		80	90	37	10
Morphin	1.10^{-9}	81	92	38	16
	1.10^{-8}	89	93	46	19
	1.10^{-7}	88	93	45	19
	1.10^{-6}	85	97	42	21
	1.10^{-5}	85	92	42	16
	$1\ 10^{-4}$	77	89	34	13
	1.10^{-3}	80	84	37	8
Codein	1.10^{-9}	84	89	41	13
	1.10^{-8}	84	90	41	14
	1.10^{-7}	86	90	43	14
	1.10^{-6}	86	90	43	14
	1.10^{-5}	87	90	44	14
	1.10^{-4}	89	93	46	17
	1.10^{-3}	96	104	53	28
Apomorphin	1.10^{-9}	83	85	40	9
	1.10^{-8}	85	86	42	10
	1.10^{-7}	84	86	41	10
	1.10^{-6}	84	86	41	10
	1.10^{-5}	83	87	40	11
	1.10^{-4}	86	90	43	14
	$1\ 10^{-3}$	84	85	41	9

Versuchsserie V.

Die Versuche in der letzten Versuchsserie zeigen die Phosphorylierungsfähigkeit des Skelettmuskels und Herzmuskels in Gegenwart der Alkaloide.

Nach den Versuchen von Schappei[8]) aus dem hiesigen Institut verestern vor allem die Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur anorganisches Phosphat sehr stark, alle übrigen Organe wesentlich schwächer, z. T. überhaupt nicht. Es wurde deshalb zu unseren Versuchen nur die Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur verwendet.

[8]) Schappei, E.: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Tabelle 9. Fluorid.

Muskel. Vers. 1 u. 2: Hund, Vers. 3: Kaninchen, Phosphatzusatz.

Versuchsandornung		mg % P			mg % P-verestert		
		1	2	3	1	2	3
direkter Versuch		96	90	98	—	—	—
direkt-Phosphat		—	—	298	—	—	—
Nullversuch		108	114	160	—	—	—
Kontrollversuch		82	86	192	14	4	106
Morphin	1.10^{-9}	76	82	192	20	8	106
	1.10^{-8}	74	78	196	22	12	102
	1.10^{-7}	72	76	188	24	14	110
	1.10^{-6}	66	76	184	30	14	114
	1.10^{-5}	74	82	192	22	8	106
	1.10^{-4}	74	82	200	22	8	98
	1.10^{-3}	76	84	200	20	6	98
Codein	1.10^{-9}	76	82	200	20	8	98
	1.10^{-8}	72	78	204	24	12	94
	1.10^{-7}	72	72	204	24	18	94
	$1\ 10^{-6}$	76	72	192	20	18	106
	1.10^{-5}	80	78	196	16	12	102
	$1\ 10^{-4}$	80	84	204	16	6	94
	1.10^{-3}	86	100	220	10	10	78
Apomorphin	1.10^{-9}	76	76	176	20	14	122
	1.10^{-8}	76	78	172	20	12	126
	$1\ 10^{-7}$	78	80	196	18	10	102
	1.10^{-6}	80	80	196	16	10	102
	1.10^{-5}	80	82	208	16	8	90
	1.10^{-4}	82	82	220	14	8	78
	1.10^{-3}	86	84	232	10	6	66

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 9 und 10 zu entnehmen.

Im Versuch 1 und 2 der Tab. 9 wurde die Phosphatveresterung ohne Zusatz von Phosphat, im Versuch 3 und in den Herzversuchen (Tab. 10) dagegen nach Zusatz von 200 mg % P geprüft.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist der Einfluß der Alkaloide auf die Phosphatveresterung im Gegensatz zur Esterspaltung nur sehr gering.

Das Morphin beschleunigt in mittleren Konzentrationen die Phosphorylierung, wenn auch nur unwesentlich. Das Apomorphin und das Codein verringern nur in höheren Konzentrationen die Menge des verschwundenen Phosphats. Im Großen und Ganzen kommt also die Gewebsphosphatase nicht unter den Einfluß der Giftwirkung.

Tabelle 10. Fluorid.
Herzmuskel. Vers. 1: Rind, Vers. 2: Hund.

Versuchsanordnung	mg % P		mg % P verestert	
	1	2	1	2
direkter Versuch	64	60	—	—
direkt Phosphat	264	260	—	—
Nullversuch	68	72	—	—
Kontrollversuch	216	204	48	56
Morphin 1. 10^{-9}	212	204	52	56
1. 10^{-8}	212	204	52	56
1. 10^{-7}	212	208	52	52
1. 10^{-6}	216	200	48	60
1. 10^{-5}	212	204	52	56
1. 10^{-4}	212	200	52	60
1. 10^{-3}	220	200	44	60
Codein 1. 10^{-9}	212	196	52	64
1. 10^{-8}	216	196	48	64
1. 10^{-7}	216	196	48	64
1. 10^{-6}	216	196	48	64
1. 10^{-5}	216	196	48	64
1. 10^{-4}	220	216	44	44
1. 10^{-3}	232	228	32	32
Apomorphin 1. 10^{-9}	212	202	52	52
1. 10^{-8}	212	200	52	60
1. 10^{-7}	212	196	52	64
1. 10^{-6}	220	200	44	60
1. 10^{-5}	216	200	48	60
1. 10^{-4}	212	192	52	68
1. 10^{-3}	208	196	58	64

Zusammenfassung.

Es wurde die Abspaltung des anorganischen Phosphats aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat durch die Gewebsphosphatasen von Skelettmuskel, Niere, Leber und Herz, ferner die Veresterung von anorganischem Phosphat unter der Einwirkung der Alkaloide Morphin, Codein und Apomorphin untersucht.

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Gewebsphosphatasen, die Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat hydrolisieren, spezifisch wirkende Phosphatasen sind, indem ihre Giftempfindlichkeit stark voneinander abweicht. Zudem hat sich

ergeben, daß die Phosphatasen der verschiedenen Organe nicht identisch sein können, indem sie auf das gleiche Gift in verschiedener Weise reagieren.

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 11 übersichtlich zusammengefaßt.

Tabelle 11. Uebersichtstabelle.

Organ	Konzentration der Alkaloide	Hexosediphosphat			Glyzerinphosphat		
		Morphin	Codein	Apomorphin	Morphin	Codein	Apomorphin
Skelettmuskel	schwach	∅	∅	++	∅	∅	−−
	mittel	∅	++	+++	−	++	∅
	stark	++	+++	++	−−	+++	−
Niere	schwach	++	+	∅	−−	−	+
	mittel	++	+	−	+	+	∅
	stark	++	+	−	−	−	−−
Leber (Hund)	schwach	∅	+++	++	∅	++	++
	mittel	++	+++	+	∅	++	++
	stark	+++	+++	++	++	+++	++
Herz	schwach	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	mittel	+	+	+	+	∅	∅
	stark	∅	++	+	∅	+	∅

Zeichenerklärung:

∅	= ohne Einwirkung	= + 5 %
+	= leichte Steigerung	= + 6 bis 20 %
++	= starke Steigerung	= + 21 bis 50 %
+++	= sehr starke Steigerung	= > 50 %;
−	= leichte Hemmung	= − 6 bis 20 %
−−	= starke Hemmung	= − 21 bis 50 %
−−−	= sehr starke Hemmung	= > 50 %

Morphin, Codein und Apomorphin zeigen jedes für sich ihr besonderes Wirkungsbild. Die drei Alkaloide regen die Spaltung der Hexosediphosphorsäure an. Die Wirkungsstärke der beiden Gifte ist beim Apomorphin am größten, beim Morphin am niedrigsten. Das Maximum der Wirkung liegt bei Morphin und Codein bei den stärksten Konzentrationen, beim Apomorphin dagegen bei mittleren Konzentrationen.

Die Glyzerinphosphatase des Muskels wird im Gegensatz zu der Hexosediphosphorsäure durch Morphin mit ansteigender Giftmenge stark gehemmt. Dem Codein gegenüber verhalten sich die beiden Phosphatasen gleich: Das Apomorphin hemmt sowohl in sehr starken Verdünnungen wie in hohen Konzentrationen, mittlere Konzentrationen sind wirkungslos.

Die Hexosediphosphatase der Niere wird durch Morphin und Codein aktiviert, durch Apomorphin geschädigt, die Glyzerinphosphatase, abgesehen von bestimmten Giftkonzentrationen, durch die drei Verbindungen in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt.

Bei den Phosphatasen der Leber und des Herzens sind lediglich Förderungswirkungen durch die Alkaloide feststellbar, die beim Herzen im Gegensatz zur Leber aber nur geringfügig sind.

Die Phosphatveresterung ist den Alkaloiden gegenüber relativ unempfindlich.

Bei der Untersuchung des Phosphatstoffwechsels läßt sich der Nachweis erbringen, daß chemisch nahe verwandte Verbindungen in ihrer Stoffwechselwirkung stark voneinander abweichen.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Privatdozenten Dr. Haarmann für die Ueberlassung des Themas und Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 25. Juli 1908 wurde ich als Tochter des Oberstewards Richard Meinnert und Frau Marie geb. Junghanns in Genua geboren. Von Ostern 1915 bis Ostern 1928 besuchte ich das Lyzeum und die Studienanstalt zu Bremerhaven, die ich mit dem Zeugnis der Reife verließ. 1929 begann ich mit dem zahnmedizinischen Studium. Ich studierte an den Universitäten Freiburg, Berlin und Münster. 1931 bestand ich an der Universität Münster das Physikum und 1933 das zahnärztliche Staatsexamen.

Sylva Meinnert.